



TITLE:

Aldosterone代謝に関する実験的研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

守屋, 薫

CITATION:

守屋, 薫. Aldosterone代謝に関する実験的研究. 京都大学, 1966, 医学博士

ISSUE DATE:

1966-03-23

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/211753>

RIGHT:

氏 名	守 屋 薫 もり や かおる
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 229 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Aldosterone 代謝に関する実験的研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 宅 儀 教 授 脇 坂 行 一 教 授 高 安 正 夫

論 文 内 容 の 要 旨

著者は比活性度の高い Tritium 標識 Aldosterone を使用して動物実験による Aldosterone 代謝の研究を行なった。すなわち正常犬、四塩化炭素肝障害犬、肝循環遮断犬、両側腎動静脈結紮犬、*l*-Thyroxine 投与犬、甲状腺剝出犬、並びに Estrogen 投与犬等に $7\text{-H}^3\text{-d-Aldosterone}$ ($20\mu\text{c}/\mu\text{g}$) あるいは $12\text{-H}^3\text{-d-Aldosterone}$ ($100\mu\text{c}/\mu\text{g}$) の追跡子量 ($1.5\sim 4\mu\text{c}$) を静注し、得られた血漿中減衰曲線を Tait の Two compartmental model にしたがって解析し、代謝速度 (K_2)、体重 kg 当りの Metabolic clearance rate ($M_2/\text{B. W.}$)、体重 kg 当りの Distribution space ($V_1+V_2/\text{B. W.}$) 等を算出した。また同時に尿中の代謝産物分画の排泄状況を経時的に 4 時間まで観察し、これらを主な指標として正常犬、各種処置犬における Aldosterone 代謝を動的に追求し、種々の条件が Aldosterone 代謝に及ぼす影響について検討した。

1) 正常犬では K_2 は $41.0\pm 2.6(\text{S. D}) \text{ units/day}$, $M_2/\text{B. W.}$ は $27.8\pm 2.9\text{ l/day/kg}$, $V_1+V_2/\text{B. W.}$ は $0.94\pm 0.08\text{ l/kg}$ であった。Aldosterone の Inner space (V_1) は生理的体液分布上のそれに比べて遙かに大きいことが認められた。血漿中の代謝産物分画はかなり急速に出現し 30 分以内に peak に達し以後減少した。一般に血漿中 glucuronide 分画は pH 1 labile 分画より高濃度を示し、これらの peak は前者では $3.50\pm 0.85\%/l$, 後者では $1.83\pm 0.36\%/l$ であった。代謝産物分画についての肝・血漿放射能比から glucuronide のみならず、3-oxo-conjugate も肝で産生されることが認められた。遊離分画、代謝産物分画は胆汁中にも若干排泄されたが、大部分は尿中に排泄され、第 1 時間目尿（または 4 時間全尿）中の総排泄値は $7.8\pm 0.7\%$ ($17.0\pm 1.9\%$) で、遊離分画は 2.0% (3.2%)、glucuronide 分画は 3.9% (9.8%)、pH 1 labile 分画は 1.9% (4.0%) であった。いずれの分画も第 1 時間目尿中に最も多く、2 時間目以後では減少するが、そのうち遊離分画は特に急速に減少した。Aldosterone の主要な代謝産物分画は glucuronide 分画であったが、この分画は各分割尿について 3 分画中で最も多く、第 1 時間目尿または 4 時間全尿ではそれぞれの総排泄値の 50% または 58% であった。 $M_2/\text{B. W.}$ は Balalock, Ketterer ら

の体重 kg あたり肝血流量値から算出した肝血漿流量ともかなりの一致を示し、Aldosterone の Hepatic extraction は犬でもかなり高値を示すことが知られた。2) 四塩化炭素肝障害犬では K_2 , $M_2/B. W.$ は減少し、尿中の代謝産物分画の排泄も特に第 1 時間目尿において減少する点で正常対照との相異が見られた。H³-Aldosterone 静注30分後における代謝産物分画についての肝・血漿放射能比は低値を示し、Aldosterone 代謝に関与する肝内の酵素系の障害を示唆したが、血漿中の代謝産物分画は正常対照とほとんど相異が見られなかった。四塩化炭素肝障害犬では同時に四塩化炭素による腎実質の組織的な異常が認められ、代謝産物分画の排泄が多少とも障害されたとも考えられる。肝循環遮断犬では K_2 , $M_2/B. W.$ は極端に減少し血漿中減衰曲線は平坦となった。すなわち Aldosterone 代謝の主役をなすものは肝臓であることが明らかに認められたが、なお尿および血漿中には低値ながら代謝産物分画が認められ、肝外においても Aldosterone が代謝されることが暗示された。また尿中の glucuronide/pH 1 labile 分画比が低値を示すことから腎においても Aldosterone の代謝的転換することが示唆された。3) 両側腎動静脈結紮犬で K_2 , $M_2/B. W.$ の減少がみられたことは腎も Aldosterone の代謝的転換にかなり関与することを示すものと思われる。血漿中の代謝産物分画は経時的に増加した。4) *l*-Thyroxine 投与犬では、 K_2 は正常高値、 $M_2/B. W.$ は増加を示し、尿中代謝産物分画は著増した。尿中の pH 1 labile 分画は相対的に増加し、*l*-Thyroxine が腎における 3-oxo-conjugate の産生をも促進したことを示す。甲状腺剝出犬では、これに反して代謝の遅延が認められた。甲状腺剝出犬に *l*-Thyroxine を投与すると代謝速度、尿中代謝産物分画の排泄は改善されて正常に復した。5) Estrogen 投与犬では K_2 , $M_2/B. W.$ は減少した。尿中の glucuronide/pH 1 labile 分画比はやや低値を示し、相対的に glucuronide 分画の減少が認められ、glucuronide 形成の低下が示唆された。6) 体重 kg 当りの Distribution space は両側腎動静脈結紮犬では高値、四塩化炭素肝障害犬は正常高値、肝循環遮断犬では正常高値傾向、他の処置犬では一定の傾向を示さなかった。以上の成績から Aldosterone 代謝はかなり急速であること、また Aldosterone 代謝には腎もかなり関与するが、最も関係の深いのは肝臓であることが証明された。甲状腺ホルモンは肝、腎の steroid hormone 代謝酵素系を介して Aldosterone 代謝に影響することが推論された。また Estrogen の Aldosterone 代謝に影響する機構の詳細は不明であるが、何らかの機序により Aldosterone の肝内代謝を抑制することが推論された。

論文審査の結果の要旨

著者は Aldosterone の代謝について犬を用いて実験的研究を行なった。高比活性度の Tritium 標識 Aldosterone を正常犬ならびに種々の処置をほどこした犬に投与して血漿中減衰曲線の Two compartmental model による解析、尿中代謝産物分画の排泄状況を追究して Aldosterone の代謝を検索し、また肝および腎の障害、甲状腺ホルモン、Estrogens などのこれにおよぼす影響を検討した。正常犬についての実験から Aldosterone の Inner space は生理的体液分布に比べはるかに大きく、Aldosterone 代謝は急速であって、肝における Aldosterone の Hepatic extraction はかなり高く、また肝では Aldosterone の Glucuronide のみならず、3-oxo-conjugate も産生されることが証明された。また四塩化炭素肝障害犬、肝循環遮断犬ならびに両側腎動脈結紮犬などについての検索の結果から Aldosterone の代

謝は主として肝で行なわれるが Aldosterone の肝外代謝も認められ、特に両側腎動脈結紮大において Aldosterone 代謝が遅延することから腎が Aldosterone 代謝に関与することが認められた。甲状腺ホルモンも Aldosterone の代謝に影響をおよぼし、*L*-thyroxine の投与は腎における Aldosterone の 3-oxo-conjugate の産生を促進することが証明された。また Estrogens は Aldosterone 肝内代謝を抑制することが推論された。

本論文は学問上有益であって医学博士の学位論文として価値あるものと認める。